

令和 3 年 5 月 31 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H04053

研究課題名(和文)全ゲノム情報に依る日本人型糖尿病発症原因解明とiPS細胞を用いた診断・治療法開発

研究課題名(英文)Elucidation of the cause of diabetes in the Japanese population using whole genome information and development of diagnostic and therapeutic methods using iPS cells

研究代表者

山内 敏正 (Yamauchi, Toshimasa)

東京大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：40372370

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 34,500,000円

研究成果の概要(和文)：2型糖尿病感受性遺伝子領域のバリエーションの機能解析を行った。同一遺伝子領域の2つが異なる組織・遺伝子の発現調節する例を示した(Nature 2020)。クロマチン免疫沈降シーケンスを行い、FOXA2結合部位への集積を見出した(Nat Genet 2020)。GP2バリエーションが2型糖尿病と膵癌両方の分子機序となり得る事示した(Nat Commun 2020)。アジア人特徴的PAX4バリエーションを膵細胞に発現させると立体構造変化により小胞体Caシャペロン等標的遺伝子発現に異常をきたす事示した(HGV 2021)。iPS細胞にゲノム編集を加え、バリエーションの糖尿病標的細胞での機能解析も行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

2型糖尿病とその合併症の発症・進展には遺伝因子の影響が極めて大きいにも関わらず、これまで大部分は未解明であった。また糖尿病の表現型は、欧米人と東アジア人で極めて異なるのに、これまで欧米主導で原因遺伝子探索が行われてきた。本研究は、史上初めて欧米を凌駕する糖尿病サンプル数を用いて行ったゲノムワイド関連解析の結果を基に、インスリン分泌が少なく、顕著に肥満しない場合にも糖尿病を発症する東アジア人の原因となる遺伝素因とその分子機序を明らかにしたことより、学術的意義は極めて高い。世界の1/3を占めるアジア人の糖尿病の発症・進展予測と予防・治療法開発に直結する研究成果であり社会的意義も極めて高い。

研究成果の概要(英文)：A functional analysis of variants of the type 2 diabetes susceptibility gene region was performed. It was shown that two different variants of the same gene region could regulate the expression of different genes in different tissues (Nature 2020). As a result of performing chromatin immunoprecipitation sequence and evaluating which transcription factor binding site the variant accumulates, FOXA2 and the like were found (Nat Genet 2020). We have shown that the GP2 variant can be a molecular mechanism for both type 2 diabetes and pancreatic cancer (Nat Commun 2020). When an Asian characteristic variant was expressed in pancreatic β -cells, GLP-1R altered insulin secretion (Nat Genet 2019) and PAX4 showed abnormal expression of endoplasmic reticulum calcium chaperone (HGV 2021). Genome editing was added to iPS cells, and functional analysis of variants in diabetic target cells was also performed (unpublished).

研究分野：代謝内科学

キーワード：遺伝因子機能解析

1. 研究開始当初の背景

日本人の2型糖尿病患者数は最新の平成28年の「国民健康・栄養調査」によると約1000万人であり、今なお増え続けている。患者数が増えているのみならず、その患者の半数は合併症抑制に必要な血糖管理目標(HbA1c<7%)に未到達であり、わが国の糖尿病は未制圧である。例えば毎年16000人の糖尿病患者が慢性腎不全から人工透析導入に至っており、これは日本人の原因の第一位であり、2型糖尿病発症・増悪の抑制が、最重要である。糖尿病は心血管疾患や悪性腫瘍のリスクを高め、寿命の短縮の原因になっているのみならず、視力障害や下肢切断においても、日本人の原因の上位を占めて生活の質(QOL)を損ねている。さらに、未だ対処法が十分でない認知症の予防において、糖尿病発症・増悪の抑制は最有望の対策法である。2型糖尿病は遺伝因子と環境因子の相互作用によって発症・増悪する多因子疾患である。例えば、片親が糖尿病の子供の糖尿病罹患リスクは約50%、両親が糖尿病の子供では約70%であり、遺伝因子の関与は疑いようもないのに、これまでほとんど明らかにされておらず、長らく「遺伝学者の悪夢」とされてきた。

2. 研究の目的

同じ2型糖尿病と言っても洋の東西でその特徴は全く異なっており、例えば、欧米人では顕著に肥満してはじめて糖尿病を発症するが、日本人の場合は軽度の肥満で発症に至ってしまっている。従って日本人の2型糖尿病の発症・増悪メカニズムを明らかにすることが重要である。これまで我々は全ゲノム関連解析(GWAS)を行い、数多くの2型糖尿病感受性遺伝子領域を見出してきたが(Nat Genet 2010; Nat Commun 2016等)、欧米とアジアで共通であることが殆どで、これはヒトとして共通の遺伝子多型を用いて解析していたからに他ならない。我々は健常コホートをコントロールに入れた世界最大規模のサンプル数で、1000ゲノムプロジェクトに基づく世界で最も高密度多型GWASを日本人2型糖尿病について行う。同時期に行われている最新の欧米の糖尿病GWASが報告している領域との比較検討もを行い、日本人に特徴的な2型糖尿病の感受性遺伝子領域はどこにあるのかも明らかにする。日本人2型糖尿病の病態診断法、ならびに予防・治療法を開発することが一番大事で、その為には日本人でゲノムワイド有意水準に達した該当遺伝子領域内にあるどの遺伝子変化が原因になって、どのようなメカニズムで2型糖尿病を発症・増悪させているのかも明らかにすることが最重要であり、本研究の目的とする。すなわち、ゲノムワイド有意水準を満たす領域に於いて、遺伝子発現を変化させるバリエーションやアミノ酸を変化させるバリエーションを有する遺伝子等を探索する。次にそれらの遺伝子の発現部位、インスリン分泌やインスリン抵抗性に与える影響、生理的意義に加え、薬剤反応性を含めた病態生理的意義や臨床情報との関連等も明らかにする。アミノ酸を変化させるバリエーションを有する遺伝子について、立体構造と機能変化の*in silico*での検討の後、実際に細胞レベルにおいて機能解析等も行う。モデル動物を用いた個体レベルでの2型糖尿病発症・増悪に及ぼす影響・効果も解析し、iPS細胞等も用いて、ヒトにおける意義も検討する。

3. 研究の方法

我々は、日本人2型糖尿病36,614人と対照群155,150人の大規模GWASのメタアナリシスを行った。1,200万バリエーションに対して関連解析を実施し、imputationには1000 genomes project phase 3のレファレンスパネルを用いた。

次に、欧米人2型糖尿病とは異なり、日本人2型糖尿病と同様の疫学・病態を有する東アジア人集団において、共通の2型糖尿病遺伝子領域を同定するため、40万人規模の大規模GWASのメタアナリシスを実施した。東アジア人集団における23の2型糖尿病のGWASの結果を統合し、メタ解析を行った(2型糖尿病77,418例、対照群356,122例。)

さらに日本人2型糖尿病患者のうち糖尿病網膜症を発症した5,532人と網膜症を発症していない5,565人の糖尿病網膜症としては世界最大規模のGWASを行った。

- (1) 上記方法によって同定したバリエーションによる2型糖尿病発症メカニズム解明の目的に、体格指数BMIや性別等の臨床情報で層別解析を行うことによって、遺伝因子と環境因子の相互作用も加味した形で、バリエーションの影響を解明する。
- (2) 上記方法によって同定したバリエーションによる2型糖尿病発症メカニズム解明の目的に、遺伝子発現に影響を与えている可能性について、eQTL解析も含めて解析する。クロマチン免疫沈降シーケンスを行い、GWASで検出されたバリエーションがどの転写因子の結合部位に集積しているかを評価することによって、どの転写因子の認識配列が変化することによってその標的遺伝子の発現量が変化して、2型糖尿病発症の分子メカニズムとなっているかを明らかにする。

- (3) 上記方法によって同定したバリエーションの中でアミノ酸の変化を惹起するバリエーションによる 2 型糖尿病発症メカニズム解明の目的に、臨床情報との関連解析を行う。アミノ酸変化をきたすバリエーションがどのような立体構造/機能の変化をもたらすのか *in silico* 予測を駆使して明らかにし、実際の機能解析で検証し、2 型糖尿病発症のリスクを増加させる分子メカニズムを明らかにする。
- (4) アミノ酸の変化をきたすバリエーションの中に薬剤標的遺伝子が含まれていた。インスリン分泌能に与える影響等、2 型糖尿病発症・増悪に及ぼす影響・効果と薬剤反応性の影響を解明する目的に、iPS 細胞にゲノム編集を加えた上で、代謝関連細胞に分化させ、機能解析を行う。
- (5) 発現変化による機能異常が個体レベルの表現型へ与える影響を遺伝子過剰発現マウス、遺伝子欠損マウス、発現に影響を与えるバリエーションの遺伝子ノックインマウスをゲノム編集で作製して解析する。

4. 研究成果

我々は健常コホートをコントロールに入れた 20 万人規模のサンプル数で、高密度多型 GWAS を日本人 2 型糖尿病について行い、2 型糖尿病に関連する 88 領域、独立した 115 のシグナルを同定した。28 の領域がこれまでに報告されていない新規領域であった。最新の欧米の 90 万人規模の糖尿病 GWAS が報告した新規領域との共通部分は 8 つに留まり、残りの 20 領域は日本人に特徴的であった(Nat Genet 51:379-386, 2019)。

次に東アジア人集団において、40 万人規模の大規模 GWAS のメタアナリシスを実施した。世界最大の 2 型糖尿病症例数であり、約半数は日本人集団の GWAS で最大の寄与であった。183 の遺伝子領域が 2 型糖尿病と関連しており、うち 61 領域はこれまでに報告のない新規領域であった(Nature 582:240-245, 2020)。

さらに、日本人糖尿病網膜症の GWAS と検証解析の結果を統合したメタ解析でゲノムワイド水準 ($p = 5 \times 10^{-8}$) を超える 2 カ所の新規領域を同定した(Hum Mol Genet. 2021. doi: 10.1093/hmg/ddab044)。

- (1) 臨床情報で層別解析を行うことによって、各バリエーションによる 2 型糖尿病発症への影響の分子メカニズム解明

体格指数 BMI 補正前後の各領域の 2 型糖尿病に与える効果の比較

- ・BMI 補正前後でかなり高い相関($r^2 = 0.989$)が得られていることが明らかになった。
- ・FTO 領域はヒトにおいて、これまで知られている中で、最も体重に大きな影響を及ぼす領域である。今回の解析で FTO 領域は、BMI 補正後 2 型糖尿病発症に対する効果が減弱したが、補正後も大きな効果を有していることも明らかとなった。すなわち、体重増加を介して、インスリン抵抗性等を増加させて 2 型糖尿病発症に関わる分子メカニズムに加えて、体重増加を介さない、体重増加とは独立した作用も発揮して 2 型糖尿病発症に寄与していることがはじめて明らかとなった(Nature 582:240-245, 2020)。

2 型糖尿病発症リスクに与える効果が男女間で最も大きく異なる領域の同定

- ・2 型糖尿病発症リスクに与える効果が男女間で最も大きく異なる領域は ALDH2 領域であった(Nature 582:240-245, 2020)。

・ALDH2(アルデヒド脱水素酵素 2)はアルコール代謝に関連する酵素の遺伝子であり、2 日酔いの原因物質とされるアルデヒドを酢酸に変換する酵素である。

・ALDH2 領域は男性では 2 型糖尿病発症リスクと強い関連を示したが、女性では全く関連がなかった(Nature 582:240-245, 2020)。

・ALDH2 領域は東アジア人集団における適応進化の対象であることが報告されている。すなわち、農耕民族である東アジア人においては、組織に酸化ストレスが蓄積する遺伝子型を有するヒトが、田植え等をする際に害虫等から守られやすい為選択されて、他の民族と比較して、本バリエーションを有するヒトの割合が多いのではないかとこの仮説である。逆に組織に酸化ストレスが蓄積し易い遺伝子型のヒトはスキルス胃癌になり易く、このことが東アジア人で、スキルス胃癌の頻度が高い分子機序になっている可能性が考えられている。因みに、組織に酸化ストレスが蓄積し易い遺伝子型を有するヒトは心筋梗塞になり易いことも知られており、これらの仮説と合致する方向の話と考えられる。

・一方、本研究において、男性でお酒が飲めるタイプの遺伝子型を有するヒトに、2 型糖尿病の発症のリスクが高いという結果であったことから、膵細胞への酸化ストレス蓄積が 2 型糖尿病発症リスクになっているという仮説とは逆の方向であり、飲酒の際に一緒に摂取する食事の量・質も含めたライフスタイル全体が 2 型糖尿病の発症リスクを高めているのではないかとこの仮説があり得る為、実際の検証が必要と考えられる。

- (2) 発現解析による各バリエーションによる 2 型糖尿病発症への影響の分子メカニズム解明

2 型糖尿病発症メカニズム解明の目的に、遺伝子発現に影響を与えている可能性につい

て、eQTL 解析も含めて解析した。

- ・ ANK1/NKX6-3 領域では、今回複数の独立した 2 型糖尿病との関連シグナルが見つかった。このうち、一つのシグナルは膵臓のランゲルハンス島における NKX6.3 の遺伝子発現を調節するバリエーションと隣接していた。
- ・ 一方、もう一つの異なるシグナルは皮下脂肪組織や骨格筋における ANK1 の遺伝子発現を調節するバリエーションと隣接していた。
- ・ 同一の遺伝子領域にある異なる 2 つのシグナルが、異なる組織における異なる遺伝子の発現を調節することで、2 型糖尿病を発症する危険性に影響を与えることが示唆された (Nature 582:240-245, 2020)。
- ・ ANK1 遺伝子領域は東アジア人に特徴的なバリエーションと考えられ、皮下脂肪に糖を取り込みにくくなる遺伝子型を有するヒトが 2 型糖尿病になりやすかったことより、東アジア人において、皮下脂肪にエネルギーを蓄積する容量 capacity が小さく、内臓脂肪にエネルギーを蓄積させやすく、顕著に肥満しない場合でも 2 型糖尿病をはじめとした生活習慣病等の健康障害が合併・併存しやすい分子機序を説明する一つになっている可能性が考えられた。

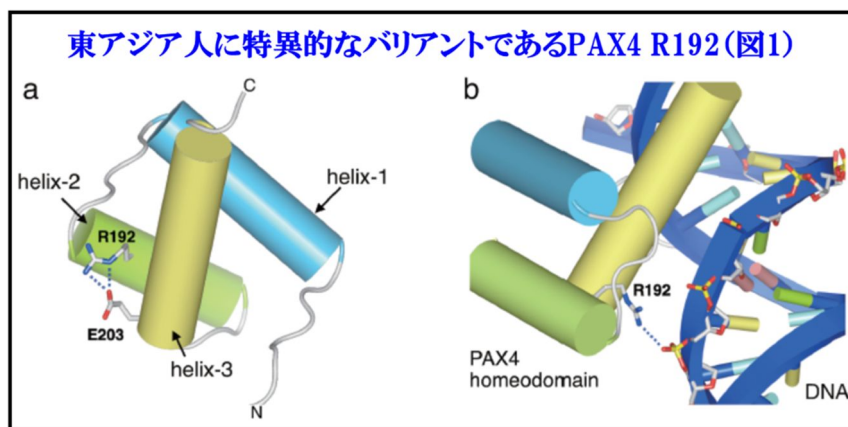
クロマチン免疫沈降シーケンスを行い、GWAS で検出されたバリエーションがどの転写因子の結合部位に集積しているかを評価することによって、どの転写因子の認識配列が変化することによってその標的遺伝子の発現量が変化して、2 型糖尿病発症の分子メカニズムとなっているかを明らかにすることを試みた。

- ・ 細胞の機能調整に重要な役割を担う転写因子に注目し、2,868 のクロマチン免疫沈降シーケンスのデータを独自に解析し、GWAS で検出されたバリエーションがどの転写因子の結合部位に集積しているかを評価した結果、378 の有意な集積を確認した。
- ・ 具体例として、2 型糖尿病と膵島からのインスリン分泌を制御する FOXA2 などを見出した (Nat Genet 52: 669, 2020)。すなわち、転写因子 FOXA2 の標的遺伝子の発現量が変化をきたして、2 型糖尿病の発症リスクが高まっている可能性がはじめて見出された。

(3) アミノ酸の変化を惹起するバリエーションによる 2 型糖尿病発症メカニズム解明

臨床情報との関連解析：膵癌と 2 型糖尿病の合併リスクが高いことは、お互いが発症や進展のリスクになり得ることより悪循環を形成し得ることからも理解・認識されてきたが、臨床情報等も駆使して、GP2 遺伝子バリエーションが 2 型糖尿病と膵癌が併存するリスクが高い事を説明する分子機序となり得る事を示した (Nat Genet 51:379-386, 2019; Nat Commun 11: 3175, 2020)。

アミノ酸変化をきたすバリエーションがどのような立体構造/機能の変化をもたらすのか in silico 予測を駆使して明らかにし、実際の機能解析で検証し、2 型糖尿病発症のリスクを増加させる分子メカニズムを明らかにすることを試みた。膵 細胞の発生・分化に極めて重要な役割を果たすことが報告されている PAX4 に日本人に数パーセント存在するのに、欧米人ではほとんど存在しないバリエーションを見出した (Nat Genet 51:379-386, 2019)。

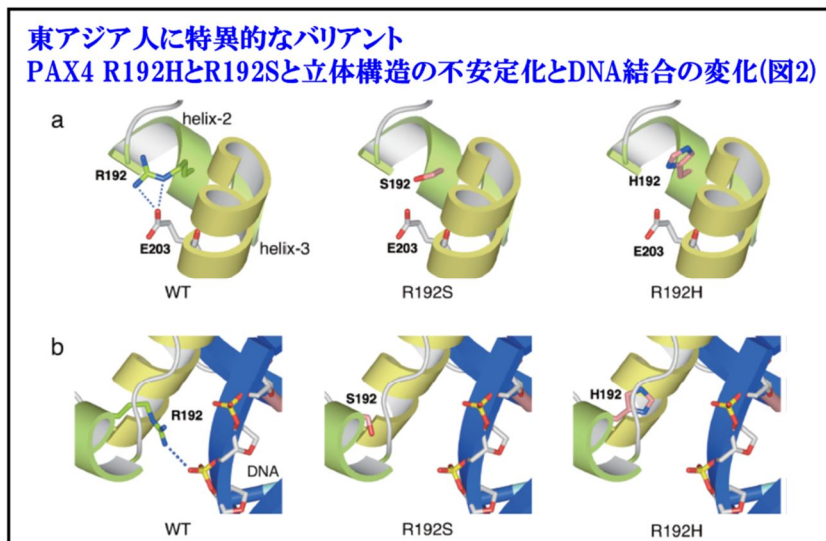


アミノ酸変化をきたすバリエーションがどのような立体構造/機能の変化をもたらすのか in silico 予測を駆使して明らかにする事も試み、アジア人に特徴的な PAX4 遺伝子のバリエーションは、DNA 結合ドメインの立体構造が変化し、転写因子としての DNA 認識配列が変化してしまう可能性を見出した (図 1, 2) (HGV 2021)。

(図 1a) PAX4 の homeobox ドメインは、3 本の ヘリックスからなる DNA 結合ヘリックス-ターン-ヘリックス (HTH) モチーフをもつ。homeodomain ファミリーでは、3 本のヘリックスの異なるヘリックス間で salt-bridge による結合が保存されていることが知られている。構築した PAX4 homeobox ドメインの立体構造モデルでは、Arg192 の側鎖の Guanidyl 基の窒素と Glu203 の側鎖の酸素との距離は 2.65 と 2.73 であり、2 つの salt-bridge を形成することが推察された。helix-2 の Arg192 と helix-3 の Glu203 による salt-bridge は、helix-2 と helix-3 で構成される HTH モチーフの安定化に寄与していると考えられる。テンプレート構造である PAX3 の X 線結晶構造においても相当する Arg と Glu 残基の間に salt-bridge が形成されている。

(図 1b) 構築した PAX4 homeobox ドメインと DNA 複合体の立体構造モデルでは、Arg192 の側鎖の窒素と DNA 二重螺旋のリン酸基の酸素との距離は 2.67 であり、Arg192 の側鎖は DNA のリン

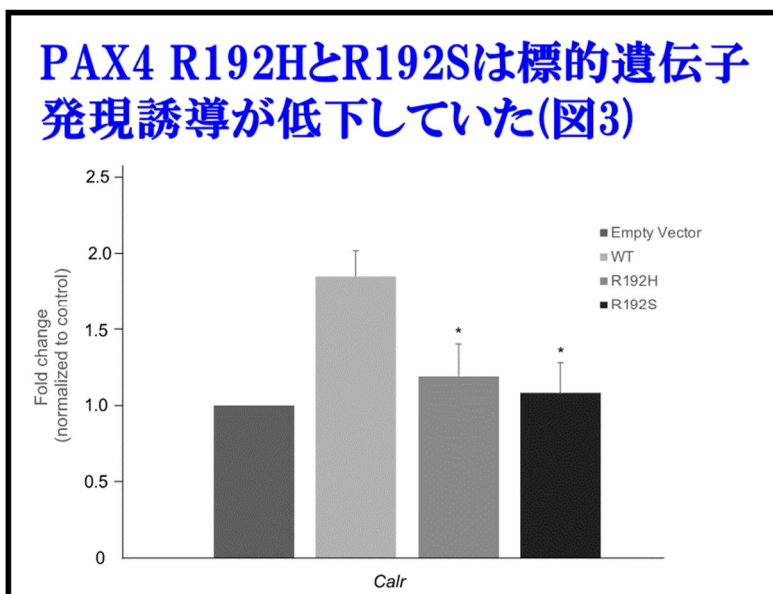
酸基と結合していることが推察された。



(図 2a) R192S/R192H では、Arg からの置換により Arg192 の側鎖のグアニジル基がなくなるため、2つの salt-bridge が消失すると推察された。そのため、R192S/R192H では HTH モチーフを含む homooxbox ドメインの安定性が減少すると予測される。
(図 2b) R192S/R192H では、置換後のアミノ酸残基の酸素は DNA のリン酸基と距離が離れるため、リン酸基との結

合は消失すると推察された。

実際に PAX4 バリエントを膵細胞に発現させると小胞体のカルシウムシャペロンで PAX4 の標的遺伝子である calreticulin の発現量に異常をきたす事を示した(図 3) (HGV 2021)。



(4) インスリン分泌低下型のバリエントに関して、iPS 細胞にゲノム編集を加え、膵細胞に分化させ、機能解析を行った。

(5) ヒトでの遺伝子発現低下が肥満・2型糖尿病との関連が示唆される遺伝子の過剰発現マウスと遺伝子ノックアウトマウスを作成したところ、それぞれ抗肥満・抗糖尿病の表現型と肥満・2型糖尿病の表現型を呈することを確認した。遺伝子発現を調節するバリエントと同じ配列をゲノム編集によってノックインしたマウスを

作成したところ、遺伝子発現が予期した方向に変動することを確認した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 7件／うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Spracklen CN, Yamamoto K, Yamauchi T, Kadowaki T, Walters RG, Kim BJ, Mohlke KL, Sim X.	4. 巻 582
2. 論文標題 Identification of type 2 diabetes loci in 433,540 East Asian individuals.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 240-245
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41586-020-2263-3.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Ishigaki K, Yamauchi T, Kadowaki T, Kubo M, Kamatani Y.	4. 巻 52
2. 論文標題 Large-scale genome-wide association study in a Japanese population identifies novel susceptibility loci across different diseases.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nat Genet.	6. 最初と最後の頁 669-679
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41588-020-0640-3.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Lin Y, Yamauchi T, Kadowaki T, Kubo M, Kikuchi S, Matsuo K.	4. 巻 11
2. 論文標題 Genome-wide association meta-analysis identifies GP2 gene risk variants for pancreatic cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nat Commun.	6. 最初と最後の頁 3175
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-16711-w.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Hosoe J, Shojima N, Yamauchi T, Kadowaki T.	4. 巻 169
2. 論文標題 Clinical usefulness of multigene screening with phenotype-driven bioinformatics analysis for the diagnosis of patients with monogenic diabetes or severe insulin resistance.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diabetes Res Clin Pract.	6. 最初と最後の頁 108461
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.diabres.2020.108461.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hiraike Y, Yamauchi T, Kadowaki T,	4. 巻 16
2. 論文標題 NFIA differentially controls adipogenic and myogenic gene program through distinct pathways to ensure brown and beige adipocyte differentiation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS Genet	6. 最初と最後の頁 e1009044.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pgen.1009044.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Iwabu M, Yamauchi T, Kadowaki T,	4. 巻 4
2. 論文標題 AdipoR agonist increases insulin sensitivity and exercise endurance in AdipoR-humanized mice.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Commun Biol	6. 最初と最後の頁 45
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-020-01579-9.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Imamura M, Yamauchi T, Tobe K, Maegawa H, Kadowaki T, Maeda S.	4. 巻 なし
2. 論文標題 Genome-Wide Association Studies Identify Two Novel Loci Conferring Susceptibility to Diabetic Retinopathy in Japanese Patients with Type 2 Diabetes.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hum Mol Genet.	6. 最初と最後の頁 ddab044
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/hmg/ddab044	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Igarashi M, Miura M, Williams E, Jaksch F, Kadowaki T, Yamauchi T, Guarente L	4. 巻 無し
2. 論文標題 NAD+ supplementation rejuvenates aged gut adult stem cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Aging Cel	6. 最初と最後の頁 e12935
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/accel.12935.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Okumura T, Waki H, Tamaru S, Sasako T, Yamauchi T, Kadowaki T, Otsu M,	4. 巻 10
2. 論文標題 Robust and highly efficient hiPSC generation from patient non-mobilized peripheral blood-derived CD34+ cells using the auto-erasable Sendai virus vector.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Stem cell research & therapy	6. 最初と最後の頁 185
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13287-019-1273-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Iwabu M, Okada-Iwabu M, Yamauchi T, Kadowaki T	4. 巻 6
2. 論文標題 Adiponectin/AdipoR Research and Its Implications for Lifestyle-Related Diseases. (Review.)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Front Cardiovasc Med.	6. 最初と最後の頁 116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcvm.2019.00116	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Okada-Iwabu M, Iwabu M, Yamauchi T, Kadowaki T.	4. 巻 10
2. 論文標題 Drugdevelopment research for novel adiponectin receptor-targeted antidiabetic drugs contributing to healthy longevity. (Review.)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Diabetol Int.	6. 最初と最後の頁 237-244
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13340-019-00409-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sugahara M, Yamauchi T, Kadowaki T, Nangaku M.	4. 巻 31
2. 論文標題 Prolyl Hydroxylase Domain Inhibitor Protects against Metabolic Disorders and Associated Kidney Disease in Obese Type 2 Diabetic Mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Am Soc Nephrol	6. 最初と最後の頁 560-577.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1681/ASN.2019060582.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kubota T, Inoue M, Kubota N, Takamoto I, Mineyama T, Iwayama K, Tokuyama K, Moroi M, Ueki K, Yamauchi T, Kadowaki T:	4. 巻 9
2. 論文標題 Downregulation of macrophage Irs2 by hyperinsulinemia impairs IL-4-induced M2a-subtype macrophage activation in obesity	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 4863
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-018-07358-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Taira M, Imamura M, Yamauchi T, Kadowaki T, Maeda S:	4. 巻 13
2. 論文標題 A variant within the FTO confers susceptibility to diabetic nephropathy in Japanese patients with type 2 diabetes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0208654
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0208654	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Takanashi M, Kimura T, Li C, Takase S, Okazaki S, Iizuka Y, Yamauchi T, Kadowaki T, Okazaki H	4. 巻 39
2. 論文標題 Critical Role of SREBP-1c Large-VLDL Pathway in Environment-Induced Hypertriglyceridemia of Apo AV Deficiency	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology	6. 最初と最後の頁 373 ~ 386
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/ATVBAHA.118.311931	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Suzuki K, Hosoe J, Shojima N, Kamatani Y, Horikoshi M, Yamauchi T, Kadowaki T	4. 巻 51
2. 論文標題 Identification of 28 new susceptibility loci for type 2 diabetes in the Japanese population	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Genetics	6. 最初と最後の頁 379 ~ 386
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41588-018-0332-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計19件（うち招待講演 11件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 山内 敏正
2. 発表標題 アディポネクチン受容体AdipoRの病態生理的意義の解明
3. 学会等名 第52回日本動脈硬化学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山内 敏正
2. 発表標題 インスリン抵抗性の分子機序と治療戦略 アディポネクチンを中心に
3. 学会等名 第94回日本糖尿病学会中部地方会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山内 敏正
2. 発表標題 超・超高齢社会における糖尿病・代謝疾患の克服と健康長寿の実現に向けた体質医学研究
3. 学会等名 第70回日本体質医学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山内 敏正
2. 発表標題 糖尿病・代謝疾患の克服と健康長寿実現に向けて
3. 学会等名 日本糖尿病学会中国四国地方会第58回総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山内 敏正
2. 発表標題 インスリン抵抗性の分子機序
3. 学会等名 第55回糖尿病学の進歩（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山内 敏正
2. 発表標題 糖尿病と内臓脂肪
3. 学会等名 第41回日本肥満学会・第38回日本肥満症治療学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山内 敏正
2. 発表標題 Predictive : ゲノム、エピゲノム情報による糖尿病発症・重症化の予測
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小田原 紗羅、岩部美紀、岩部真人、山内敏正
2. 発表標題 新規マイオカインの同定と糖・脂質・エネルギー代謝に対する作用の検討
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山内 敏正
2. 発表標題 「内分泌代謝とエピゲノム」糖尿病や肥満症の病態形成に影響を及ぼすメタボリックメモリー理解に向けたエピゲノム解析」
3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山内 敏正
2. 発表標題 糖尿病・代謝疾患の克服と健康長寿実現に向けて
3. 学会等名 Young! Diabetologists Research Forum
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山内 敏正
2. 発表標題 糖尿病・代謝疾患の克服と健康長寿の実現に向けて
3. 学会等名 第37回内分泌代謝学サマーセミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 MIKI OKADA-IWABU（岩部（岡田）美紀）
2. 発表標題 Structural and functional analysis of adiponectin receptors toward development of novel antidiabetic agents.
3. 学会等名 2019 Asia-Pacific Diabetes and Obesity Study Group Annual Meeting（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Toshimasa Yamauchi (山内 敏正)
2. 発表標題 Obesity treatments Lifestyle modifications
3. 学会等名 International Diabetes Federation Congress2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩部 美紀
2. 発表標題 アディポネクチン受容体の構造・機能解析と臨床応用に向けて
3. 学会等名 第23回アディポサイエンス・シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩部 真人
2. 発表標題 運動器 / 代謝系連関による生体機能制御とその変容の仕組み
3. 学会等名 平成 30 年度 自然科学研究機構 生理学研究所研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Jun Hosoe, Hiroko Kadowaki, Fuyuki Miya, Minaka Takakura, Ken Suzuki, Tatsuhiko Tsunoda, Nobuhiro Shojima, Toshimasa Yamauchi, Takashi Kadowaki.
2. 発表標題 Genotype-phenotype Correlations and Structural Basis of the Pathogenic Mutations in INSR and IGF1R
3. 学会等名 the 78th Scientific Sessions of the American Diabetes Association
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Jun Hosoe, Minaka Takakura, Nobuhiro Shojima, Toshimasa Yamauchi, Takashi Kadowaki
2. 発表標題 Genotype-structure-phenotype Correlations in extreme insulin resistance evaluated by structural bioinformatics analysis of the insulin receptor
3. 学会等名 第18回東京大学生命科学シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 細江 隼, 門脇 弘子, 高倉 美菜香, 宮 冬樹, 角田 達彦, 鈴木 顕, 庄嶋 伸浩, 山内
2. 発表標題 インスリン受容体およびIGF-1受容体のtyrosine kinase domainにおける変異と 臨床的重症度の関連の解明
3. 学会等名 第61回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 細江隼、門脇弘子、宮冬樹、高倉美菜香、鈴木顕、田中真生、石浦浩之、辻省次、原一雄、角田達彦、庄嶋伸浩、山内敏正、門脇孝
2. 発表標題 Structural basis of mutations of the tyrosine kinase domain in INSR and the relations with clinical severity.
3. 学会等名 第63回日本人類遺伝学会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計18件

1. 著者名 庄嶋伸浩、鈴木顕、細江隼、山内敏正、門脇孝	4. 発行年 2020年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 304-409
3. 書名 高度肥満症のゲノムワイドポリジェニック クリクスコア.	

1. 著者名 庄嶋伸浩、山内敏正	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医歯薬出版株式会社	5. 総ページ数 169-174
3. 書名 「糖尿病」という病名と糖尿病への偏見「糖尿病プラクティス」	

1. 著者名 山内敏正	4. 発行年 2021年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 54-72
3. 書名 高齢者糖尿病治療ガイド2021	

1. 著者名 岩部 真人、岩部 美紀、山内 敏正	4. 発行年 2020年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 1942-1944
3. 書名 知っておきたいことア・ラ・カルト 歌舞伎症候群 Medical Practice, 37巻12号	

1. 著者名 岩部 真人、岩部 美紀、山内 敏正	4. 発行年 2020年
2. 出版社 一般社団法人日本糖尿病学会	5. 総ページ数 605-608
3. 書名 【高血糖毒性と組織障害】「脂肪組織」糖尿病	

1. 著者名 岩部 真人、岩部 美紀、山内 敏正	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医歯薬出版株式会社	5. 総ページ数 750-754
3. 書名 【糖尿病エキスパートブック】食事療法・栄養指導に活かす最新情報「インスリン抵抗性はどこまで解されたか」臨床栄養	

1. 著者名 岩部 真人、岩部 美紀、山内 敏正	4. 発行年 2020年
2. 出版社 日本臨床社	5. 総ページ数 1108-1115
3. 書名 【糖尿病診療update-最新の診断と治療-】「糖尿病治療薬に関する最近の話題 インスリン抵抗性改善薬チアソリジン薬」	

1. 著者名 岩部真人、山内敏正、岩部美紀、門脇孝	4. 発行年 2019年
2. 出版社 南山堂	5. 総ページ数 62-70
3. 書名 免疫学：免疫・炎症病態×治療Update：第 部 免疫・炎症性疾患の病態の理解と治療への展開	

1. 著者名 岩部真人、岩部美紀、山内敏正、門脇孝	4. 発行年 2019年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 1127-1132
3. 書名 実験医学37巻：【臓器連環による生体恒常性の破綻と疾患】脂肪細胞産生分子がつかなく臓器連環と動的恒常性。	

1. 著者名 岩部真人、岩部美紀、山内敏正、門脇孝	4. 発行年 2019年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 409-414
3. 書名 糖尿病・内分泌代謝科48巻：【臓器連関による代謝制御と生体機能調節】運動模倣シグナルによるエネルギー代謝調節メカニズム	

1. 著者名 岩部真人、岩部美紀、山内敏正、門脇孝	4. 発行年 2019年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 909-914
3. 書名 医学のあゆみ269巻：【AMPキナーゼと医学】肥満・糖尿病の創薬ターゲットとしてのAMPキナーゼ	

1. 著者名 リッカルド・ダッレ・グラヴェ、マッシミリアーノ・サルティラーナ、マルワン・エル・ゴッチ、シモーナ・カルージ、吉内 一浩・山内 敏正 監訳	4. 発行年 2019年
2. 出版社 金子書房	5. 総ページ数 266
3. 書名 CBT-OB肥満に対する認知行動療法マニュアル	

1. 著者名 細江 隼、庄嶋 伸浩、山内 敏正、門脇 孝	4. 発行年 2019年
2. 出版社 一般社団法人 日本糖尿病学会	5. 総ページ数 471-473
3. 書名 糖尿病 62巻8号 6. インスリン受容体遺伝子異常と糖尿病	

1. 著者名 細江 隼, 庄嶋 伸浩, 鈴木顕、山内 敏正, 門脇 孝	4. 発行年 2019年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 206-213
3. 書名 糖尿病・内分泌代謝科 第48巻第3号：糖尿病患者の薬剤効果予測に遺伝情報をどう活かすか	

1. 著者名 細江 隼, 庄嶋 伸浩, 山内 敏正, 門脇 孝	4. 発行年 2019年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 335-337
3. 書名 糖尿病・内分泌代謝科 第49巻第5号 : パスウェイ解析を用いた2型糖尿病遺伝素因の日欧の比較	

1. 著者名 山内敏正	4. 発行年 2019年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 18-26
3. 書名 「糖尿病学2019」：日本人集団における28の新規2型糖尿病感受性領域の同定	

1. 著者名 山内敏正、庄嶋伸浩	4. 発行年 2019年
2. 出版社 日本医師会	5. 総ページ数 70-72
3. 書名 動脈硬化診療のすべて：アディポサイエンス・高インスリン血症	

1. 著者名 庄嶋 伸浩、山内 敏正、鈴木 顕、細江 準、門脇 孝	4. 発行年 2019年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 78 (206-213)
3. 書名 内分泌・糖尿病・代謝内科 糖尿病患者の薬剤効果予測に遺伝情報をどう活かすか	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	岩部 真人 (Iwabu Masato) (30557236)	東京大学・医学部附属病院・講師 (12601)	
研究分担者	岩部 美紀 (Iwabu Miki) (70392529)	東京大学・医学部附属病院・特任准教授 (12601)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------